

УДК 618.33+612.017

DOI: 10.14427/jipai.2018.3.6

Никотин и система иммунитета

Н.С. Асфандиярова

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Nicotine and immune system

N.S. Asfandiyarova

Ryazan State Medical University

Аннотация

Сигаретный дым обуславливает активацию врожденного и адаптивного иммунитета и развитие воспаления бронхо-легочной ткани. Разрушение альвеолярной стенки в процессе воспаления способствует формированию аутоиммунной реакции. Никотин, являясь компонентом сигаретного дыма снижает активность всех клинических проявлений, за счет активации холинергического противовоспалительного пути. Под влиянием никотина отмечается снижение реакций врожденного иммунитета, проявляющееся в нарушении фагоцитарной активности, снижении активности НК-клеток, что повышает риск инфекционных осложнений. Никотин снижает синтез провоспалительных цитокинов, экспрессию костимулирующих молекул, все это отражается на презентации антигена Т-клеткам. Нарушение адаптивного иммунитета под влиянием никотина заключается в анергии как клеточного, так и гуморального иммунитета. Возможно, именно действием никотина на систему иммунитета и объясняется вялотекущее, прогрессивное течение хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с курением (вне инфекционного обострения). Участие аутоиммунных реакций в генезе заболевания делает процесс необратимым.

Ключевые слова

Курение, система иммунитета, никотин, патогенез хронического обструктивного заболевания легких

Summary

Cigarette smoke causes the activation of innate and adaptive immunity as well as the development of lung tissue inflammation. The destruction of the alveolar wall during inflammation contributes to the formation of an autoimmune reaction. Nicotine, as a component of cigarette smoke, reduces the activity of all clinical manifestations, by activating cholinergic anti-inflammatory way. Nicotine decreases innate immunity reactions, specifically the activity of phagocytes and NK cells, which increases the risk of infectious complications. Nicotine reduces the synthesis of pro-inflammatory cytokines, the expression of costimulatory molecules, which leads to the disturbance of the antigen presentation to T-cells. As a result, anergy of cellular and humoral immunity is observed. Perhaps the effect of nicotine on the immune system explains the flaccid, progressive course of chronic obstructive pulmonary disease associated with smoking (regardless of infectious exacerbation). The participation of autoimmune reactions in the genesis of the disease makes the process irreversible.

Keywords

Smoking, immune system, nicotine, pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease

Введение

Табаккурение относится к одной из вредных привычек человека, обуславливающее развитие не только сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поражение периферических сосудов, заболеваний легких (включая и рак легких), бес-

плодие, но также и нарушение иммунитета, что снижает резистентность к инфекции, заживление ран [1, 2]. По данным ВОЗ в 2004 г. курение явилось причиной смерти более 5,4 млн человек [3], а всего в XX веке от него погибло около 100 млн человек [4]. Смертность от заболеваний легких

в настоящее время занимает 4 место и курение обуславливает 90% этих смертей. Все это подчеркивает негативное влияние табакокурения на организм в целом. Вместе с тем, имеются свидетельства, что курильщики реже страдают от язвенного колита, синдрома Сьегрена, заболевания Паркинсона, саркоидоза [5, 6, 7]. В чем же причина такого разнонаправленного действия сигаретного дыма на человека? Решение этой проблемы кроется во влиянии сигаретного дыма и именно никотина, как его составляющего компонента на систему иммунитета.

Участие системы иммунитета в патогенезе хронического обструктивного заболевания легких

На примере хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ) рассмотрим, какие изменения происходят в системе иммунитета при развитии патологического процесса и как сигаретный дым в целом, и никотин в частности, влияют на нее. Большинство исследователей полагают, что основную роль в патогенезе ХОБЛ играют система иммунитета, оксидативный стресс и каталазная активность [8, 9, 10]. Как известно, сигаретный дым включает более 5000 компонентов, среди них имеются канцерогены (бензопирен, метилхолантрен, и пр.), токсины (монооксид углерода, никотин, аммиак, ацетон и др.), оксиданты и т.д. [1]. Воздействуя на эпителий бронхов и альвеолы, сигаретный дым вызывает высвобождение цитокинов и хемокинов из альвеолярных макрофагов, эпителиальных клеток, что привлекает из циркуляторного русла нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток, естественных киллеров [11], которые, в свою очередь также вырабатывают цитокины. Показано, что при ХОБЛ повышен уровень острофазовых белков и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor TNF- α), рецепторов к TNF- α , интерлейкины (interleukin, IL-1, IL-6, IL-8), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, играющих ведущую роль в развитии воспаления [12, 13, 14].

Помимо этого, при активации врожденного иммунитета, повышается уровень различных протеаз, в частности появляются эластаза нейтрофилов и матричные металлопротеиназы (ММП) макрофагов, которые способствуют разрушению матрикса альвеолярной стенки. Среди них особое место принадлежит ММП-12, которая играет важную роль в патогенезе ХОБЛ, так как влияет на уровень фактора некроза опухоли

[15]. Активированные дендритные клетки индуцируют адаптивный иммунный ответ, в генез заболевания включаются Th1, Th17 CD4+ Т клетки, В-клетки, что способствует хроническому воспалению [16]. Об участии адаптивного иммунитета свидетельствует и активация CD8+ Т-лимфоцитов, их цитокины принимают участие не только в развитии воспаления, но и деструкции альвеолярной стенки и развитии фиброза мелких бронхов [17]. Показано увеличение числа CD8+ Т-лимфоцитов и снижение CD4+ Т-лимфоцитов в подслизистом слое бронхов курильщиков [18]. Появление продуктов деструкции легочной ткани (эластина) приводит к развитию аутоагрессии к антигенам собственной ткани легкого [19]. Оксидативный стресс ингибирует антипротеазную активность и усиливает деградацию легочной ткани, усиливая ее ремоделирование. Возможно участие аутоиммунных реакций в генезе заболевания является одним из механизмов прогрессивного течения патологического процесса даже в условиях отказа от курения [16].

Иммунная система курильщика не в состоянии адекватно противостоять инфекции [20]. Д.К. Новиков и соавт. [21] полагают, что основной патогенез ХОБЛ является иммунодефицит, индуцированный дымом. Курение повышает количество нейтрофилов, но снижает их антимикробную и фагоцитарную активность, за счет снижения продукции супероксида [22, 23]. Возможно, это связано с индукцией катехоламинов [24]. Нарушается и функция макрофагов, являющихся клетками, первой линии обороны, встречающих загрязнители. Курение индуцирует повреждение ДНК альвеолярных макрофагов, а также ингибирует экспрессию CD11b, TLR-2, и CD14, а это важные поверхностные антигены, необходимые для фагоцитоза. Все это и снижает резистентность к инфекции у курильщиков. Не исключено, что подавление реакций системы иммунитета может быть обусловлено и увеличением числа Т регуляторных клеток, обладающих супрессорной активностью. Так в индуцированной мокроте молодых курильщиков нашли увеличение числа нейтрофилов и FOXP3+CD4+ клеток (Treg) [25, 26].

Вместе с тем, встречаются результаты исследований которые не вписываются в общую картину патогенеза ХОБЛ, так Mehta и соавт. [27] сообщают о том, что табакокурение подавляет врожденный иммунитет. Или исследователи, нашедшие изменения только уровня CD4+, но не CD8+ при ХОБЛ. Авторы также отмечают,

что при ХОБЛ снижено образование провоспалительных цитокинов, таких как гранулоцитарно-моноцитарный стимулирующий фактор, TNF- α и β (интерферона- γ), IL-1, при этом уровень цитокинов соответствовал тяжести ХОБЛ. Авторы даже предлагают проведение фенотипирования ХОБЛ не только по клиническим показателям, но и по уровню CD4+ [28] или по наличию иммунодефицита или аутоагрессии [29]. Встречаются и работы, доказывающие, что иммунитет у умеренных курильщиков не нарушен или даже улучшается [30, 31]. Все эти разногласия могут быть обусловлены как различием стажа курения, степени тяжести ХОБЛ, так и различием используемых методов исследования и включения в протокол, как больных, так и экспериментальных моделей.

Таким образом, сигаретный дым вызывает активацию врожденного и адаптивного иммунитета, с участием аутоиммунного компонента. Снижение фагоцитарной активности клеток врожденного иммунитета приводит к нарушению противомикробной защиты и увеличению риска инфекционных обострений. Возникает вопрос, почему при таком активном участии системы иммунитета, включая аутоагрессию против матрикса альвеолярной стенки, мы наблюдаем вялотекущее (не рассматривая инфекционные обострения), прогрессирующее заболевание? Ответ на этот вопрос кроется во влиянии никотина, одного из основных составляющих компонентов сигаретного дыма. Итак, что такое никотин и как он влияет на систему иммунитета?

Никотин и система иммунитета

Никотин является алкалоидом и содержится в растениях, относящихся к семейству пасленовых. Его можно обнаружить во многих овощах, таких как, например, томаты, картофель, баклажан, болгарский перец и пр., но самое большое его количество можно обнаружить именно в листьях табака, в связи с чем последние и используются для курения. Никотин составляет примерно от 1 до 2% от всех компонентов табачного дыма. После ингаляции сигаретного дыма, он быстро абсорбируется легкими, проникает в кровоток и через 8-10 сек достигает мозга, обуславливая выработку норадреналина, серотонина, дофамина, что вызывает ощущение прилива сил, бодрости, радости, что и способствует развитию зависимости [32]. Печень, легкие, почки и селезенка показывают самую высокую аффинность к никотину, в отличие от жировой ткани, которая плохо его связывает. Никотин метаболизируется в печени,

период полувыведения никотина составляет 2 часа. Известно несколько метаболитов никотина, основным из которых является котинин. Метаболизм никотина зависит от многих факторов: пола, возраста, наличия сопутствующей патологии, стресса. Женщины метаболизируют никотин быстрее, чем мужчины.

Отделить воздействие никотина от табачного дыма на организм отдельно невозможно, поэтому большинство исследований, посвященных эффекту никотина на систему иммунитета является экспериментальным, с использованием животных в качестве моделей, когда эффект никотина исследуется отдельно от влияния сигаретного дыма.

Система иммунитета активно реагирует на никотин. Для установления механизма влияния никотина на иммунную систему, необходимо разобраться в нервной регуляции ее деятельности. На работу клеток иммунной системы активно влияет нейротрансмиттер ацетилхолин: он действует на ацетилхолиновые рецепторы, располагающиеся на поверхности многих клеток организма, включая и иммунные, влияя на апоптоз, дифференциацию, пролиферацию, адгезию, миграцию, межклеточные контакты образование про- и противовоспалительных цитокинов, презентацию антигена и пр. [33,34]. Все это свидетельствует о том, что ацетилхолин, воздействуя на ацетилхолиновые рецепторы, является одной из основных сигнальных молекул, определяющих жизнедеятельность организма. Ацетилхолиновые рецепторы (АХР) подразделяются на 2 основных подтипа: никотиновые АХР (нАХР) и мускариновые АХР, расположенные на цитоплазматической мембране. Никотин, наряду с ацетилхолином является лигандом для нАХР, оказывая эффект при непосредственном связывании с последними. Различают 17 субъединиц нАХР (α 1-10, β 1-4, δ , ϵ , γ) [34], для системы иммунитета основной является α -7 субъединица (α 7 нАХР), располагающаяся на поверхности практически всех клеток иммунной системы: макрофагах, дендритных клетках, В- и Т-лимфоцитах. Субъединицы β 2 и β 4 также могут принимать участие в развитии иммунного ответа, так как находятся на иммунных клетках костномозгового происхождения, в частности на макрофагах [36,37,38,39]. Субъединица α 7 нАХР при соединении со своими агонистами, такими как ацетилхолин, никотин, активизируют т.н. холинергический противовоспалительный путь, при этом отмечается снижение активности как врожденного, так и адаптивного иммунитета [26,40,41,42], при этом

никотин контролирует количество АХР на поверхности клеток, показано, что у курильщиков количество АХР выше, чем у некурящих [43].

Никотин, взаимодействуя с нАХР, подавляет секрецию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α , PGE2), фагоцитоз и пролиферацию, а также экспрессию костимулирующих молекул [44,45,46,47]. Одним из механизмов этого процесса может быть подавление синтеза провоспалительных цитокинов клетками макрофагальной системы при активации толл-подобных рецепторов (TLR2, TLR3, TLR4, TLR9) их лигандами [48]. Снижение синтеза провоспалительных цитокинов может быть и следствием подавления никотином активности Th1, имеющих важное значение в их образовании, об этом свидетельствуют работы M.W. Julian и соавт. [49]. Возможно, противовоспалительный эффект никотина обусловлен также тем, что под воздействием агонистов нАХР (включая никотин) снижается рекрутизация клеток в очаг воспаления. [50].

Нарушение адаптивного иммунитета начинается еще с того момента, когда никотин подавляет функцию дендритных клеток, снижая уровень синтеза провоспалительных цитокинов, подавляет фагоцитоз, что отражается на презентации антигена Т-лимфоцитам [51]. Помимо этого отмечено, что у крыс, подвергшихся действию никотина или сигаретного дыма отмечается снижение антиген индуцированной пролиферации Т-лимфоцитов, а также пролиферации в ответ на митогены [52,53], снижение образования антител на Т-зависимые антигены [54]. То есть идет анергия как гуморального, так и клеточного иммунитета. Всем этим изменениям сопутствует повышение активности Treg, обладающих супрессорными свойствами [55].

Помимо того, что никотин подавляет активность клеток первой линии защиты (макрофагов, нейтрофилов), он еще подавляет антителозависимую цитотоксичность и активность НК-клеток, при этом, совместное действие этанола и никотина усиливает супрессорный эффект [56]. Иммуносупрессивный эффект никотина [22, 23] способствует нарушению противoinфекционного иммунитета и развитию бактериальных осложнений у больных ХОБЛ. Несмотря на антимикробный эффект никотина в полости рта на ряд микроорганизмов (*Mycobacterium phlei*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Спирохета В. Burgdorferi*, *Candida albicans*), обнаруженный Pavia C.S. и соавт. [57], позволивших им сделать вывод о положительном влиянии

никотина на снижение возможности развития обострений при ХОБЛ, тем не менее, системным эффектом никотина все же является именно супрессия иммунитета, обуславливающая развитие не только инфекции, но и злокачественных опухолей. Сам никотин не является канцерогеном, однако его дериваты, наряду с другими компонентами сигаретного дыма играют существенную роль в канцерогенезе. Этому способствует и снижение процессов апоптоза [58].

Противовоспалительные и иммуносупрессивные свойства никотина давно привлекают интерес исследователей с целью его использования в лечении ряда аутоиммунных заболеваний. Учитывая влияние никотина на дегрануляцию тучных клеток (снижение), предполагается его благотворное влияние при ряде аллергических заболеваний, включая астму [59]. Однако, использование никотина в качестве противовоспалительного и противоаллергического средства ограничено его побочными эффектами и требуют дальнейшего изучения.

Несмотря на общепринятую точку зрения о противовоспалительном эффекте никотина было бы несправедливо не отметить ряд работ, свидетельствующих о провоспалительном эффекте никотина. Возможно, различие полученных результатов обусловлено использованием в эксперименте на животных различных доз никотина, а также различием в длительности воздействия. Так, большие дозы никотина подавляют пролиферацию клеток спленоцитов при одновременном добавлении с Con A. В меньших же дозах никотин подавляет образование IL-10 (противовоспалительный цитокин, под его действием угнетается клеточный ответ, регулируемый Th1) и усиливается гуморальный ответ (регулируемый Th2). Синтез IF- γ под влиянием небольших доз никотина повышается [60]. В эксперименте на мышах также, было показано, что никотин усиливает активность дендритных клеток, что определяет более высокий уровень синтеза провоспалительного цитокина ИЛ-12 и пролиферации лимфоцитов (в микст-культуре). Авторы пытаются доказать роль рекрутизации дендритных клеток в развитии атеросклеротического поражения [61]. Безусловно, в эксперименте эффект никотина зависит от многих факторов, включая дозу используемого никотина и длительность его введения.

Таким образом, никотин, являясь лигандом ацетилхолиновых рецепторов, активизирует через $\alpha 7$ субъединицу рецепторов противовоспалительный холинергический сигнальный

путь. Учитывая, что нАХР располагаются на всех клетках иммунной системы, то отмечается подавление как врожденного, так и адаптивного иммунитета и все это проявляется снижением активности воспаления, возможно подавление аутоиммунных реакций.

Заключение

Сигаретный дым вызывает активацию врожденного и адаптивного иммунитета и развитие воспаления. Разрушение альвеолярной стенки в процессе воспаления способствует формированию аутоиммунной реакции. Сниженная фагоцитарная активность клеток приводит к нарушению противоинфекционной защиты и увеличению риска инфекционных обострений. Никотин, являясь компонентом сигаретного дыма снижает активность всех клинических проявлений, за счет активации хо-

линэргического противовоспалительного пути. Под влиянием никотина отмечается снижение реакций врожденного иммунитета, проявляющееся в снижении фагоцитарной активности, снижении активности НК-клеток, что повышает риск инфекционных осложнений. Никотин подавляет синтез провоспалительных цитокинов, экспрессию костимулирующих молекул, все это отражается на презентации антигена Т-клеткам. Нарушение адаптивного иммунитета заключается в анергии как клеточного, так и гуморального иммунитета. Возможно, именно действием никотина на систему иммунитета и объясняется вялотекущее, прогрессивное течение хронической обструктивной болезни легких, ассоциированных с курением (вне инфекционного обострения). Участие аутоиммунных реакций в генезе заболевания делает процесс необратимым.

Литература

- Stampfli M.R., Anderson G.P. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9:377-384.
- Казаева О.В., Шарапова О.В. Табакокурение как медико-социальная проблема в современном образовательном учреждении. *Наука молодых.* 2013; (1):38-41. [Kazaeva O.V., Sharapova O.V. Smoking as medico-social problem in modern educational institution. *Nauka molodych.* 2013; (1):38-41. (In Russ.)].
- WHO global burden of disease report. Report update 2004. Geneva, 2008.
- WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008.
- Musellim B., Kumbasar O.O., Ongen G., et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2009; 103:907-912.
- Carlens C., Hergens M.P., Grunewald J., et al. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181:1217-1222.
- Lunney P.C., Leong R.W. Review article: Ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36:997-1008.
- Barnes P.J. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2013; 12: 543-559.
- Zuo L., He F., Sergakis G.G., et al. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 307: L205-L218.
- Кострова Т.О., Лисаченко Г.В., Шабалдин А.В. Клинико-иммунологические аспекты хронической обструктивной болезни легких. *Медицинская иммунология.* 2010; 12(3):207-212. [Kostrova T.O., Lisachenko G.V., Shabaldin A.V. Clinical and immunological aspects of chronic obstructive lung disease. *Meditsinskaya immunologiya.* 2010; 12(3):207-212. (In Russ.)].
- Churg A., Cosio M., Wright J.L. Mechanisms of cigarette smoke induced COPD: insights from animal models. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008; 294: L612-L631,
- Bermudez E.A., Rifai N., Buring J.E., et al. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol.* 2002; 89:1117-1119.
- Glossop J.R., Dawes P.T., Matthey D.L. Association between cigarette smoking and release of tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors by peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45: 1223-1229.
- Churg A., Zhou S., Wang X., et al. The role of interleukin-1beta in murine cigarette smoke-induced emphysema and small airway remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009; 40: 482-490.
- Churg A., Zhou S., Wright J.L. Series "matrix metalloproteinases in lung health and disease": Matrix metalloproteinases in COPD. *Eur Respir J.* 2012; 39: 197-209.
- Brusselle G.G., Joos G.F., Bracke K.R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease I. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease *Lancet.* 2011; 378:1015-1026.
- Gadgil A., Duncan S.R. Role of T-lymphocytes and pro-inflammatory mediators in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008; 3:531-541.
- Lams B.E., Sousa A.R., Rees P.J., Lee T.H. Subepithelial immunopathology of the large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2000; 15:512-516.
- Lee S.H., Goswami S., Grudo A., et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med.* 2007; 13: 567-569.
- Takeuchi M., Nagai S., Nakajima A., et al. Inhibition of lung natural killer cell activity by smoking: the role of alveolar macrophages. *Respiration.* 2001; 68: 262-267.
- Новиков Д.К., Смирнова О.В., Новиков П.Д. Первично-вторичный иммунодефицит – основа патогенеза хронической обструктивной болезни легких. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2015;(2):46-54. [Novikov D.K., Smirnova O.V., Novikov P.D. Primary-secondary immunodeficiency is the basis of the pathogenesis

- of chronic obstructive pulmonary disease. *Immunopathology, allergology, infectology* 2015;(2):46-54. (In Russ.). DOI: 10.14427/jipai.2015.2.46
22. Pabst M.J., Pabst K.M., Collier J.A., et al. Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *J Periodontol.* 1995; 66: 1047-1055.
23. Xu M., Scott J.E., Liu K.Z., et al. The influence of nicotine on granulocytic differentiation — inhibition of the oxidative burst and bacterial killing and increased matrix metalloproteinase-9 release. *BMC Cell Biol.* 2008; 9: 19.
24. Arnson Y., Shoenfeld Y., Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010; 34: J258-J265.
25. Kisliina A., Balodea L., Jurkab N., et al.. Increased innate and adaptive immune responses in induced sputum of young smokers. *Medicina.* 2015; 51(3):159-166. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2015.06.001G>
26. Медведев И.Д., Ишина Т.И., Макарова О.В., и соавт. Сравнительная характеристика клеточного состава индуцированной мокроты у мужчин со стабильным течением обструктивной болезни легких и курильщиков. *Российский медико-биологический вестник* 2011; 19(1):83-90. [Medvedev I.D., Ishina T.I., Makarova O.V., et al. Comparative characteristics of induced sputum cellular composition in patients with mild and moderate stable COPD, patients with chronic bronchitis and smokers. *Med-biol vestn* 2011; 19(1):83-90. (In Russ.)].
27. Mehta H., Nazzal K., Sadiko, R.T. Cigarette smoking and innate immunity. *Inflamm. res.* 2008; 57: 497-503. <https://doi.org/10.1007/s00011-008-8078-6>
28. Roberts M.E.P, Higgs B.W., Brohawn P., et al. CD4+ T-cell profiles and peripheral blood ex-vivo responses to T-cell directed stimulation delineate COPD phenotypes. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2015; 2(4): 268-280. <http://doi.org/10.15326/jcopdf.2.4.2015.0131>
29. Новиков Д.К., Смирнова О.В. Иммунологические фенотипы хронической обструктивной болезни легких: перспективы иммунокоррекции. *Вестник ВГМУ.* 2014;13(4):102-109. [Novikov D.K., Smirnova O.V. Immunologicheskie fenotipy hronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkih: perspektivy immunokorrekcii. *Vestnik VGMU.* 2014;13(4):102-109. (In Russ.)].
30. Mili F, Flanders W.D., Boring J.R., et al. The associations of race, cigarette smoking, and smoking cessation to measures of the immune system in middle-aged men. *Clin Immunol Immunopathol.* 1991; 59:187-200.
31. Nakachi K., Imai K. Environmental and physiological influences on human natural killer cell activity in relation to good health practices. *Jpn J Cancer Res.* 1992; 83:798-805.
32. Smith C.J., Hansch C. The relative toxicity of compounds in mainstream cigarette smoke condensate. *Food Chem Toxicol.* 2000; 38:637-646.
33. de Jonge W.J., Ulloa L. The alpha7 nicotinic acetylcholine receptor as a pharmacological target for inflammation. *Br J Pharmacol.* 2007; 151:915-929.
34. Cooke J.P., Ghebremariam Y.T. Endothelial Nicotinic Acetylcholine Receptors and Angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med.* 2008; 18:247-253.
35. Millar N.S. Assembly and subunit diversity of nicotinic acetylcholine receptors. *Biochem Soc Trans.* 2003; 31:869-874.
36. Skok M.V., Kalashnik E.N., Koval L.N., et al. Functional Nicotinic Acetylcholine Receptors Are Expressed in B Lymphocyte-Derived Cell Lines. *Molecular Pharmacology.* 2003; 64(4):885-889. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.64.4.885>.
37. Galvis G., Lips K.S., Kummer W. Expression of nicotinic acetylcholine receptors on murine alveolar macrophages. *J Mol Neurosci.* 2006; 30:107-108.
38. Skok M.V. Non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors: Cholinergic regulation of the immune processes. *Neurophysiol.* 2007;39(4-5):264-271.
39. Tracey K.J. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9:418-428.
40. Cloëz-Tayarani I., Changeux J-P. Nicotine and serotonin in immune regulation and inflammatory processes: a perspective. *J Leukoc.Biol.* 2007; 81: 599-606.
41. Yan Han, Yu-Lung Lau. Nicotine, an anti-inflammation molecule. *Inflamm Cell Signal* 2014; 1: e155. doi: 10.14800/ics.155. <http://www.smartsitech.com/index.php/ics>
42. Bauer M., Fink B., Thürmann L., et al. Tobacco smoking differently influences cell types of the innate and adaptive immune system – indications from CpG site methylation. *Clinical Epigenetics.* 2016; 8:83. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0249-7>
43. Cormier A., Paas Y., Zini R., et al. Long-term exposure to nicotine modulates the level and activity of acetylcholine receptors in white blood cells of smokers and model mice. *Mol Pharmacol.* 2004; 66: 712-1718.
44. McAllister-Sistilli C.G., Caggiula A.R., Knof S., et al. The effects of nicotine on the immune system. *Psychoneuroendocrinol.* 1998; 23:175-187.
45. Skok M., Grailhe R., Changeux J-P. Nicotinic receptors regulate B lymphocyte activation and immune response. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 517:246-251.
46. Yoshikawa H., Kurokawa M., Ozaki N., et al. Nicotine inhibits the production of proinflammatory mediators in human monocytes by suppression of I-kB phosphorylation and nuclear factor-kB transcriptional activity through nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$. *Clin Exp Immunol.* 2006; 146:116-123. doi:10.1111/j.1365-2249.2006.03169.x
47. Takahashi H.K., Iwagaki H., Hamano R., et al. Effect of nicotine on IL-18-initiated immune response in human monocytes *J Leuk Biol.* 2006; 80:1388-1394.
48. Rosas-Ballina M., Goldstein R.S., Gallowitsch-Puerta M., et al. The selective alpha7 agonist GTS-21 attenuates cytokine production in human whole blood and human monocytes activated by ligands for TLR2, TLR3, TLR4, TLR9, and RAGE. *Mol Med.* 2009; 15:195-202.
49. Julian M.W., Guohong Shao , Schlesinger L.S., et al. Nicotine treatment improves Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 9 responsiveness in active pulmonary sarcoidosis. *CHEST.* 2013; 143(2):461-470.
50. Nizri E., Irony-Tur-Sinai M., Lory O. et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses. *J Immunol.* 2009; 183(10):6681-6688.
51. Nouri-Shirazi M., Guinet E. Evidence for the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions. *Immunol.* 2003; 109(3):365-73.
52. Kawashima K., Fujii T. The lymphocytic cholinergic system and its contribution to the regulation of immune activity. *Life Sci.* 2003; 74:675-696.
53. De Rosa M.J., Dionisio L., Agriello E., et al. Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor modulates lymphocyte activation. *Life Sci.* 2009; 85(11):444-449. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.07.010
54. Kalra R., Singh S.P., Savage S.M., et al. Effects of Cigarette Smoke on Immune Response: Chronic Exposure to Cigarette Smoke Impairs Antigen-Mediated Signaling in T Cells and Depletes IP3-Sensitive Ca²⁺ Stores. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 293(1):166-171.
55. Wang D.W., Zhou R.B., Yao Y.M., et al. Stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor by nicotine increases suppressive capacity of naturally occurring CD41CD251 regulatory T cells in mice in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 335(3):553- 561.
56. Nair M.P.N., Kronfol Z.A., Schwartz S.A. Effects of alcohol and nicotine on cytotoxic functions of human lymphocytes.

Clin Immunol Immunopathol. 1990; 54(3):395-409. [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(90\)90053-S](https://doi.org/10.1016/0090-1229(90)90053-S)

57. Pavia C.S., Pierre A., Nowakowski J. Antimicrobial activity of nicotine against spectrum of bacterial and fungal pathogens. J Med Microbiol. 2000; 49:674-675.

58. Marrero M.B., Bencherif M. Convergence of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor-activated pathways for anti-apoptosis and anti-inflammation: central role for JAK2 activation of STAT3 and NF-kappaB. Brain Res. 2009; 1256: 1-7.

59. Mishra N.C., Rir-Sima-Ah J., Boyd R.T., et al. Nicotine inhibits fц RI-induced cysteinyl leukotrienes and cytokine

production without affecting mast cell degranulation through alpha7/alpha9/alpha10-nicotinic receptors. J Immunol. 2010; 185:588-596.

60. Hallquist N., Hakki A., Wecker L., et al. Differential effects of nicotine and aging on splenocyte proliferation and the production of Th1-versus Th2-type cytokines. Proc. Soc. Exp. Biol.Med. 2000; 224, 141-146.

61. Aicher A., Heeschen C., Mohaupt M., et al. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions. Circulation. 2003; 107(4):604-611.

Сведения об авторах:

Асфандиярова Наиля Сайфуллаевна – д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии РязГМУ. 390044, г. Рязань, ул. Костычева, дом 7, кв. 148.

тел.: 8-910-624-82-14

E-mail: n.asfandiyarova2010@yandex.ru

Факс (РязГМУ): 7-4912-44-08-08

Поступила 23.08.2018 г.